

Pankreaskarzinom

Erste Zweitlinientherapie als neue Option

Das Pankreaskarzinom geht wegen der meist späten Diagnose und der sehr limitierten Behandlungsmöglichkeiten mit sehr kurzer Lebenserwartung einher. An einem Medien-Round-Table anlässlich des World Pancreatic Cancer Day 2017 wurde die Erkrankung und die in der Schweiz als Orphan-Drug jetzt zugelassene Zweitlinienlinie mit nanoliposomalem Irinotecan (Onivyde®) vorgestellt.

In der Schweiz erhalten pro Jahr etwa 1250 Menschen die Diagnose Pankreaskarzinom – wegen sehr unspezifischer früher Symptome und weil die Diagnose schwierig zu stellen ist, befindet sich der Krebs meist in fortgeschrittenem Stadium. Die Zahl der jährlichen Todesfälle aufgrund der Krankheit ist ähnlich hoch. Im Jahr 2012 war das Pankreaskarzinom nach WHO-Angaben die siebthäufigste Krebstodesursache, nach Schätzungen soll dieser Tumor um 2030 die zweithäufigste krebsassoziierte Todesursache sein.

80% der Erkrankten sind bei Diagnose im fortgeschrittenen Stadium

Wie Prof. Markus Borner, Chefarzt Onkologie und Hämatologie am Spitalzentrum Biel, erklärte, befinden sich rund 80% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose im metastasierten respektive lokal fortgeschrittenen Krankheitsstadium, in dem keine potenziell kurative Behandlung durch Operation oder Radiotherapie mehr möglich ist. Lediglich 15 bis 20% der Patienten seien operabel.

World Pancreatic Cancer Day

Dieser Tag ist eine Initiative der Welt-Pankreaskrebs-Koalition, er findet einmal jährlich statt (dieses Jahr am 16. November) und wird mit der Farbe Lila kenntlich gemacht. Ziel ist es, die breite Öffentlichkeit über die Erkrankung zu informieren, sich mit den Betroffenen zu solidarisieren und ihnen sowie den Angehörigen Mut zu machen. Die Zahl der Neuerkrankungen an Pankreaskrebs steigt, und vermehrt sind auch jüngere Menschen betroffen, wobei rund 60% der Erkrankten über 70 Jahre alt ist. Der Bedarf an Früherkennungs- und neuen Therapiemöglichkeiten ist enorm.

Davon könnten 2% ohne und 4% mit adjuvanter Therapie geheilt werden, ergänzte Borner. Eine Operation sollte nur von Operateuren und einem Klinikteam mit ausgewiesener Erfahrung im Bereich der Pankreaschirurgie vorgenommen werden.

Aufgrund der Lage der Bauchspeicheldrüse tief im Inneren der Bauchregion verspüren die Patienten lange keine Beschwerden, bis sich die Erkrankung ausgedehnt und sie in Nachbarorgane gestreut hat.

Laut Borner bestehen im fortgeschrittenen Stadium unter systemischer Therapie nur sehr wenige Therapieoptionen, die 5-Jahres-überlebensrate liegt hier bei 5% und das mediane Gesamtüberleben noch unter einem Jahr. Die Prognose habe sich in den letzten 20 Jahren leider kaum verbessert, so Borner.

Neue Therapiemöglichkeit in der Zweitlinie

PD Dr. med. Dorothea Wagner, leitende Ärztin im Bereich Medizinische Onkologie am CHUV in Lausanne und Experte für Malignome des oberen Gastrointestinaltraktes, erläuterte die derzeitigen medikamentösen Therapien bei metastasiertem Pankreaskrebs. «Es gab in den letzten 20 Jahren sehr viele negative Studien», sagte sie. Seit 1997 bestehe eine Option mit Gemcitabine, nachdem eine randomisierte Studie einen klinischen Nutzen bei einem Viertel der Patienten gezeigt habe. Viele Jahre später (2011) wurde die Chemotherapiekombination mit FOLFIRINOX (5-FU/LV [5-Fluorouracil/Leucovorin] + Irinotecan+Oxaliplatin) im Vergleich zu Gemcitabine untersucht, und es kam zu einem signifikanten Überlebensvorteil mit einem Gesamtüberleben von 11,1 (vs. 6,8) Monaten, dies aber unter starken Nebenwirkungen, insbesondere Fatigue Grad 3. 2015 wurde nab-Paclitaxel als weitere Therapiemöglichkeit zugelassen.

In diesem Jahr, 2017, wurde das nanoliposomale Irinotecan (nal-Irinotecan; Onivyde®) für erwachsene Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas in Kombination mit 5-FU und LV bei Krankheitsprogression nach einer Gemcitabine-basierten Therapie zugelassen. Gemäss theoretischen Überlegungen und experimentellen Daten werde das nal-Irinotecan, eine liposomal verkapselte und lang im Blutkreislauf zirkulierende Form von Irinotecan, langsamer abgebaut als eine Chemotherapiekombination, die das «klassische» Irinotecan enthalte, erklärte Dorothea Wagner. Durch die längere Expositionsdauer des Wirkstoffs im Blutkreislauf und im Tumorgewebe werden die Wirkung verbessert und gleichzeitig die Nebenwirkungen verringert, weil eine geringere nal-Irinotecan-Dosis benötigt wird, so die Überlegungen (Abbildung).

Was ist nanoliposomales Irinotecan?

Durch die längere Expositionsdauer des Wirkstoffs im Blutkreislauf und im Tumorgewebe werden die Wirkung verbessert und gleichzeitig die Nebenwirkungen verringert, weil eine geringere nal-Irinotecan-Dosis (im Vergleich zu Irinotecan) benötigt wird, so die Überlegungen.

Nanoliposomales (nal-)Irinotecan ist eine neue Trägertechnologie, die entworfen wurde, um das Irinotecan vor prämaturner Metabolisierung zu schützen (adapt. nach Drummond DC et al. Cancer Res 2006; 66: 3271).

Die Zulassung von Onivyde® basiert auf der sehr multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie NAPOLI-1 (1), welche bei über 400 Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom nal-Irinotecan in Kombination mit 5-FU und LV in der Zweitlinie nach vorheriger Gemcitabine-basierter Therapie untersuchte. Gegenüber dem Kontrollarm mit lediglich 5-FU und LV ergab sich ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben (primärer Endpunkt). Auch bezüglich der sekundären Endpunkte, des progressionsfreien Überlebens und der objektiven Ansprechrate zeigten sich Vorteile gegenüber der Kontrolltherapie. Zu den Grad-3- und -4-Nebenwirkungen unter der Dreierkombination gehörten Neutropenie, Fatigue und Diarrhö. «Die Studie hat gezeigt, dass nal-Irinotecan wirkt. Es gibt aber noch keine Studie, die das

«klassische» Irinotecan mit nal-Irinotecan verglichen hat. Wir erwarten aber, dass nal-Irinotecan besser verträglich ist», so Wagner. Gerade ist eine Phase-III-Studie gestartet, die die Kombination nal-Irinotecan plus 5-FU/LV in der Erstlinientherapie bei Pankreaskarzinom untersucht. Möglicherweise könnte nal-Irinotecan künftig das «klassische» Irinotecan in der Dreierkombination ersetzen.

Die aktuelle ESMO-Leitlinie (von 2015 sowie das eUpdate von 2017) und die US-amerikanische NCCN-Guideline zur Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms empfehlen die Anwendung von nal-Irinotecan in der Zweitlinie. ▲

Bärbel Hirrle

Quelle: Mediagespräch am World Pancreatic Cancer Day 2017, Bern, 16. November 2017.

Veranstaltet von Shire Schweiz und Steinberg Consulting.

Referenz:
1. Wang-Gillam A, et al.: Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016; 387: 545–557.